

POPULARNONAUKOWY OPIS PROWADZONYCH BADAŃ W RAMACH ROZPRAWY DOKTORSKIEJ

Jedną z najważniejszych i najbardziej fascynujących właściwości mózgu ssaków jest jego plastyczność synaptyczna a więc zdolność do modyfikowania struktury oraz funkcji synaps w odpowiedzi na zmianę aktywności wchodzących w skład mózgu sieci neuronalnych. O zjawiskach tych wiemy, że stanowią substrat procesów kognitywnych takich jak uczenie się i pamięć. Uważa się, że zmiany plastyczne związane z regulowaniem pobudliwości sieci neuronalnej również uczestniczą w tworzeniu śladów pamięciowych. Najczęściej stosowanym modelem plastyczności synaptycznej jest np. długotrwałe wzmocnienie synaptyczne (LTP) indukowane w hipokampie (ang. *long-term potentiation*) (Bliss and Lomo 1973, Ito 1989, Turrigiano and Nelson 2004). Mechanizmy molekularne zjawisk plastyczności pozostają nie w pełni zbadane.

Hipokamp jest obszarem mózgu odpowiedzialnym za tzw. kodowanie przestrzenne (O'Keefe and Dostrovsky 1971, Danjo, Toyozumi et al. 2018), które dokonuje się z udziałem zjawisk plastyczności synaptycznej. Stwierdzono, że proteoliza zewnątrzkomórkowa z udziałem białek macierzy zewnątrzkomórkowej (MMP) uczestniczy w procesach plastyczności neuronalnej (Page-McCaw, Ewald et al. 2007, Wojtowicz, Brzdak et al. 2015, Brzdak, Wojcicka et al. 2017). Spośród ponad 20 białek zaliczanych do tej rodziny, nadal jednak słabo poznany jest molekularny mechanizm i rola MMP-3 w tym procesie. Głównym celem mojej pracy jest **zbadanie wpływu aktywności proteolitycznej MMP-3 na kształtowanie długotrwałej plastyczności synaptycznej oraz pobudliwości sieci neuronalnej w projekcji hipokampalnej Sch-CA1**. Badania nad rolą MMP-3 zostały poszerzone o aspekt bardzo słabo dotychczas poznanej plastyczności synaps hamujących.

Wyniki uzyskane w ramach przygotowywanej pracy doktorskiej pod kierownictwem prof. J. Mozrzymasa i we współpracy z dr T. Wojtowiczem dowodzą, że aktywność MMP-3 jest niezbędna w indukcji i ekspresji hipokampalnej plastyczności typu E-S (ang. *EPSP-to spike plasticity*) wspierając napływ jonów wapnia oraz poziom białka wczesnej odpowiedzi komórkowej c-Fos (Brzdak, Włodarczyk et al. 2017). Ponadto, stwierdzono różnice w mechanizmie LTP w drzewku dendrytycznym apikalnym (St. radiatum) i bazalnym (St. oriens) obszaru CA1 neuronów piramidowych. Odkryto, że mechanizm LTP zależny od receptorów NMDA operujący w synapsach apikalnych wymaga aktywacji receptora PAR-1, w przeciwieństwie do synaps dendrytów bazalnych, co świadczy o unikatowych właściwościach poszczególnych projekcji neuronalnych (Brzdak, Wojcicka et al. 2017).

Metodologicznym atutem prowadzonych badań jest wykorzystanie szeregu technik: immunofluorescencja, potencjały polowe oraz patch-clamp w żywych skrawkach hipokampalnych. Należy podkreślić o ile mechanizmy plastyczności synaps pobudzających są dobrze znane (Ethell and Ethell 2007, Huntley 2012, Lebida and Mozrzymas 2016, Mozrzymas and Kaczmarek 2016, Brzdak, Nowak et al. 2017), to plastyczność synaps hamujących jest dopiero od niedawna odkrywana i do tej pory nikt nie prowadził badań dotyczących roli MMP w tym zjawisku. **Na podstawie uzyskanych wstępnych wyników, wykazałam, że MMP w szczególności MMP-3 jest niezbędna w procesie plastyczności GABAergicznej w obszarze CA1 hipokampa (dane niepublikowane)**. Przygotowywana praca doktorska ma charakter poznawczy i rozszerzy wiedzę na temat udziału MMP w mechanizmie neuroplastyczności regionu CA1 hipokampa.

Literatura:

Bliss, T. V. and T. Lomo (1973). "Long-lasting potentiation of synaptic transmission in the dentate area of the anaesthetized rabbit following stimulation of the perforant path." *J Physiol* **232**(2): 331-356.
Brzdak, P., D. Nowak, G. Wiera and J. W. Mozrzymas (2017). "Multifaceted Roles of Metzincins in CNS Physiology and Pathology: From Synaptic Plasticity and Cognition to Neurodegenerative Disorders." *Front Cell Neurosci* **11**: 178.
Brzdak, P., J. Włodarczyk, J. W. Mozrzymas and T. Wojtowicz (2017). "Matrix Metalloprotease 3 Activity Supports Hippocampal EPSP-to-Spike Plasticity Following Patterned Neuronal Activity via the Regulation of NMDAR Function and Calcium Flux." *Mol Neurobiol* **54**(1): 804-816.
Brzdak, P., O. Wojcicka, M. Zareba-Kozioł, D. Minge, C. Henneberger, J. Włodarczyk, J. W. Mozrzymas and T. Wojtowicz (2017). "Synaptic Potentiation at Basal and Apical Dendrites of Hippocampal Pyramidal Neurons Involves Activation of a Distinct Set of Extracellular and Intracellular Molecular Cues." *Cereb Cortex*.
Danjo, T., T. Toyozumi and S. Fujisawa (2018). "Spatial representations of self and other in the hippocampus." *Science* **359**(6372): 213-218.
Ethell, I. M. and D. W. Ethell (2007). "Matrix metalloproteinases in brain development and remodeling: synaptic functions and targets." *J Neurosci Res* **85**(13): 2813-2823.

Huntley, G. W. (2012). "Synaptic circuit remodelling by matrix metalloproteinases in health and disease." *Nat Rev Neurosci* **13**(11): 743-757.
Ito, M. (1989). "Long-term depression." *Annu Rev Neurosci* **12**: 85-102.
Lebida, K. and J. W. Mozrzymas (2016). "Spike Timing-Dependent Plasticity in the Mouse Barrel Cortex Is Strongly Modulated by Sensory Learning and Depends on Activity of Matrix Metalloproteinase 9." *Mol Neurobiol*.
Mozrzymas, J. W. and L. Kaczmarek (2016). "Editorial: Neuroplasticity and Extracellular Proteolysis." *Front Cell Neurosci* **10**: 59.
O'Keefe, J. and J. Dostrovsky (1971). "The hippocampus as a spatial map. Preliminary evidence from unit activity in the freely-moving rat." *Brain Res* **34**(1): 171-175.
Page-McCaw, A., A. J. Ewald and Z. Werb (2007). "Matrix metalloproteinases and the regulation of tissue remodelling." *Nat Rev Mol Cell Biol* **8**(3): 221-233.
Turrigiano, G. G. and S. B. Nelson (2004). "Homeostatic plasticity in the developing nervous system." *Nat Rev Neurosci* **5**(2): 97-107.
Wojtowicz, T., P. Brzdak and J. W. Mozrzymas (2015). "Diverse impact of acute and long-term extracellular proteolytic activity on plasticity of neuronal excitability." *Front Cell Neurosci* **9**: 313.